功能性植生素於飼料產業的研發與應用

楊詠嵐 [1] 郭恬岎 [1] 鐘仁甫 [1] 李懿珊 [1] 林娟如 [1] 梁佑全 [1] 林彣郁 [1] 楊文欽 [1,2,3,*]

[1] 中央研究院農業生物科技研究中心。台灣 台北市。

[2] 中央研究院草藥科技研究專題中心。台灣 台北市。

[3] 中央研究院生醫轉譯研究中心。台灣 台北市。

摘要

植生素為含單一或多種植物化合物，可以用於防治動物的疾病或提升動物健康、生長效能或生殖效能。它可以開發成為動物用藥或飼料添加物，用於動物或其飼料和飲水中。植生素正成為畜牧業的抗生素取代物質之一。植生素目前約用於 5%飼料中，每年產值約 10 億美元，有 20 倍成長空間。本文回顧與討論植生素現況、產業潛力、研發和應用，包括目前市場植生素種類和特性、防治疾病的功效和機制、植生素的優缺點及在無抗養殖的運用等。

關鍵詞：植生素、飼料添加物、抗生素替代物質、無抗養殖、動物健康。

前言

全球畜牧業年產值達 1.5 兆美元，飼料產值 4300 億美元 (郭等 2021)。單種經濟動物和水產動物密集養殖，可提升生產效率，供應人類大量蛋白質食物，解決部分糧食安全問題。但飼養密度過高，易增加感染風險，造成經濟損失。畜牧業者從 1940 年起，於經濟動物的飼料中使用低劑量抗生素，發現可以控制傳染疾病並增加生長效能，抗生素預防性添加成為畜牧業的主流。然而，不當使用抗生素也造成抗生素殘留和抗藥性細菌，造成食品安全和公衛問題。國內外許多報告皆指出畜牧場普遍存在高比例抗藥性病原菌和抗藥性，更嚴重的是這些抗藥性病原菌及抗藥性會透過動物傳染給人，再經由人傳人放大，形成公衛和健康問題。2008 年，世界動物健康組織 (World Organisation for Animal Health, OIE) 提出的大健康 (One Health) 概念，人類健康和環境健康及動物健康互為一體，相互影響。抗生素在畜牧上的使用不當，2000 年起發現超級細菌產生和抗藥性傳播，衝擊動物和人類健康。自 2006 年起歐盟禁止抗生素作為飼料添加藥物，先進國家開始限制抗生素預防性添加，密集養殖的畜牧業面臨傳染病的風險和經濟損失。

未來養殖新趨勢著重於食物安全 (禁用化學抗生素) 和友善環境 (以減量排放/再利用/再循環為依歸)。因此，在畜牧業使用抗生素替代物質以取代抗生素已成世界趨勢。目前有 8 大類抗生素替代物質，包括益生菌、益生質、有機酸、酵素、噬菌體/黏土、抗菌肽、免疫力 (疫苗和抗體) 及植生素 (Gadde *et al.* 2017)，其中益生菌可與病原菌競爭 (和抑制)，並分泌酵素增加飼料效率 (圖 1)；益生質可促進益生菌生長；有機酸則可抑制病原菌並增加蛋白質分解；酵素可促進飼料分解，增強營養成分再利用率，減少發炎促進生長效能；噬菌體可專

*論文聯繫人
E -mail: wcyang@gate.sinica.edu.tw

一地消除特定病原菌；抗菌肽透過破壞細菌細胞膜的機制，可廣泛性的殺死病原菌；疫苗和其產生抗體可預防傳染性疾病。

在台灣，動物疫苗和益生菌的研發和商品化，有相當不錯的成效。國內有 6 家動物疫苗廠和數家動物用益生菌廠商，都有研發不錯的相關產品與銷售成績；另一亮點則為植生素，植生素為植物產生的單一化合物或混合物，是近年來熱門的動物藥或飼料添加物來源 (郭等 2021)。除疫苗外，植生素 (phytogenics) 是當前最好的無抗養殖和低抗養殖防治策略之一，也是全球農業生技公司競逐的無抗養殖重要策略 (楊 2020)。藥用植物長久以來用於治療人類和動物各項疾病，特別是傳染病。全球有 30 萬種開花植物，估計 3 萬種藥用植物，約 1 萬 8 千種有記載藥物使用。我們將以抗原蟲植生素和腸道調節植生素為例，說明不同功能性植生素於飼料產業的研發與應用。

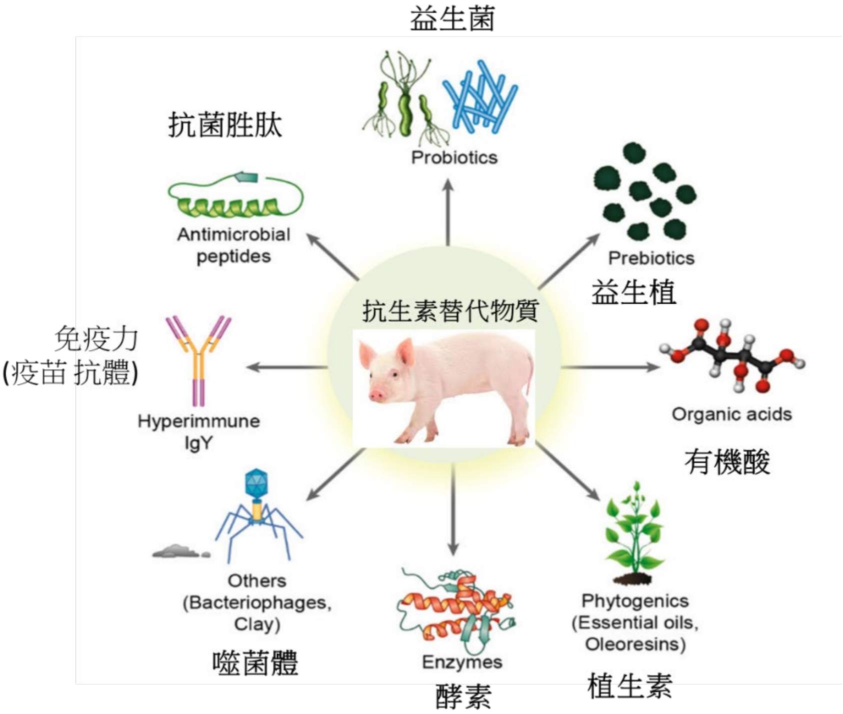


圖 1. 8 種抗生素替代物質。

Fig. 1. Eight alternatives to antibiotics.

抗原蟲植生素研發

原蟲是人類和動物的重要傳染疾病。葛洪 (公元 283–363 年) 的「肘後備急方」使用青蒿治療人類瘧疾，啟發 2015 年諾貝爾獎得主屠呦呦從青蒿找到青蒿素成功治療瘧疾。賈思勰 (公元 540 年左右) 的「齊民要術」也描述植物用於動物飼養。藥用植物優點是可以產生不同化合物，用於不同疾病，無抗生素殘留風險，許多植化物具有多靶點特性與抗藥性問題低的優點，缺點則為它們的作用機制、藥理與毒理複雜，不易驗證 (楊&楊 2016; 楊等 2015)。例如超過 1200 種植物被記載用來防治原蟲性疾病，其中僅有十餘種植物被研究與商品化 (Yang *et al.* 2015)。因此在過去幾十年中，有 33 種的植物和其化合物已經被科學性地研究其抗艾美球蟲種 (*Eimeria* species) 的活性或作用 (表 1)，包括表青蒿屬 (菊科)，常山 (繡球花科)，苦蔘 (豆科)，高麗白頭翁 (毛茛科)，大果榆 (榆科)，山皂角 (豆科)，苦楝 (楝科)，胡椒 (胡椒科)，大蕁麻 (蕁麻科)，水芹 (十字花科)，小茴香 (繖形科)，巴戟天 (茜草科)，沒什子 (橄欖科)，辣木 (辣木科)，牛至 (唇形科)，月桂 (樟科)，薰衣草 (唇形科)，香蕉 (芭蕉科)，龍葵 (茄科)，薄荷 (唇形科)，野蒜 (石蒜科)，薑黃 (薑科)，葡萄 (葡萄科)，橡樹 (殼鬥科)，五倍子 (漆樹科) 和訶子 (使君子科)。

由於植化物複雜，其作用機制方式不同。例如，青蒿是透過氧化壓力來抑制球蟲芽孢化與卵囊壁合成；帶有毒性的苦蔘、使君子和大果榆可殺死球蟲；部分香草植物所含的植物精油可抑制球蟲卵囊；野蒜和薑黃具抗發炎與抗氧化作用，可阻礙球蟲生長。但是，大部分上述藥用植物的抗蟲機制與作用都還在研發階段，需進一步科學性研究。因此，目前用於抗球蟲的上市植化物很少，只有 Cozante (美國 Kemin 公司)、Herball (瑞士 Life Circle 公司)、Norponin (法國 Norfeed 公司)、龍殺球 (Rotam-CS) 和球霸 (台灣益萬生公司) 以及青蒿/常山添加物 (大陸信德養殖)。除龍殺球和球霸外，其餘大廠產品有內容物不明，安全性與抗球蟲效果也無可參考文獻，是大部分抗球蟲植物與植化物的挑戰 (Muthamilselvan *et al.* 2016)。由於龍殺球 (咸豐草為主) 和球霸 (咸豐草和艾草為主) 的抗球蟲有效成分已被鑑定，有效成分可以當作指標成分，進行化學製造品管，確保產品批次品質與有效性 (Yang *et al.* 2021)。咸豐草與其有效成分也證實可抑制雞隻球蟲感染，主要是透過抑制球蟲芽孢子入侵宿主細胞方式，達到抑制球蟲感染與改變腸道菌相效果 (Yang *et al.* 2019)。再者，因咸豐草不直接毒殺球蟲，較不易產生抗藥性球蟲株 (圖 2)，該配方已完成實驗室與田間藥效試驗，並取得多國產品登記，在台灣、泰國、馬來西亞和越南銷售。

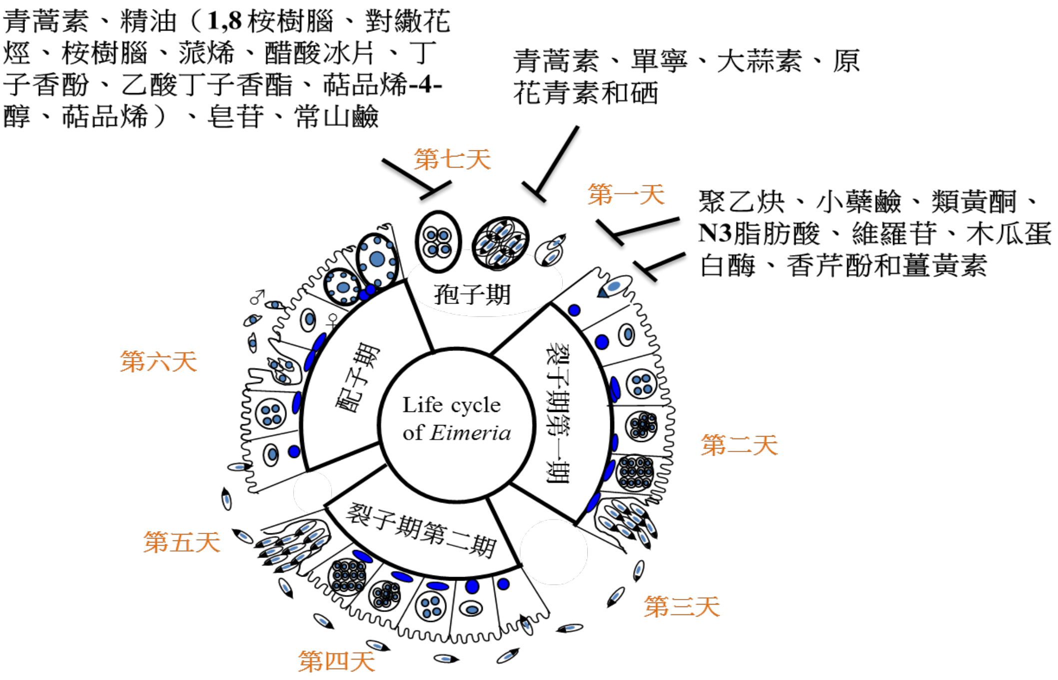


圖 2. 植物化合物作用在原蟲不同生活史階段。

Fig. 2. Phytochemicals and their intervention with the life cycle of *Eimeria* at different stages.

腸道調節植生素研發

植生素為植物產生的單一化合物或混合物，是近年來熱門的動物藥或飼料添加物來源 (楊 2020)。與化學藥物相比，植生素的研發優勢在於其為混合物具多功能的特性，無藥物殘留問題且不易產生抗藥性。缺點為其成分複雜，有效成分不易鑑定，需耗費較多時間精力。具廣泛效能的植生素，包含可提升動物生長效能和防治動物不同的疾病的作用。包括抗微生物活性、提升生長效能、穩定腸道菌相、增強群體感應的抑制以減少病菌、調節免疫力、降低有害微生物代謝物、增加攝食量、抗氧化、促進腸道消化與吸收、促進腸道健康、與改善生殖效能。抗微生物植生素可減少抗生素使用及衝擊大健康。其中機制涉及抗發炎、增加好菌、減少壞菌、減少微生物毒素、提升免疫力、改善適口性、增加腸道酵素、減少胃內食物排空和改善腸道菌相。全球已有數十家植生素廠商，生產各式不同植生素配方產品 (圖 2)。2020 年統計，全球每年植生素市場約 10 億美元，僅有 5%用於動物飼料，因此植生素在做為飼料添加產品還有巨大成長空間。百奧明公司 (Biomin) 在 2017 年針對全球畜牧業者進行調查 (Hines 2017)，發現半數農民有使用過植生素經驗，接受度高。使用目的多以增加飼料消化率和抗微生物為主 (圖 3)。在台灣的市場上有許多國外品牌的抗生素替代物質產品，對該類型產品的接受度很高。台灣在植生素產業的發展上有很好的利基，包括生物多樣性豐富，研究人力充沛、及良好天然物和藥用植物研究基礎等 (郭等 2021)。

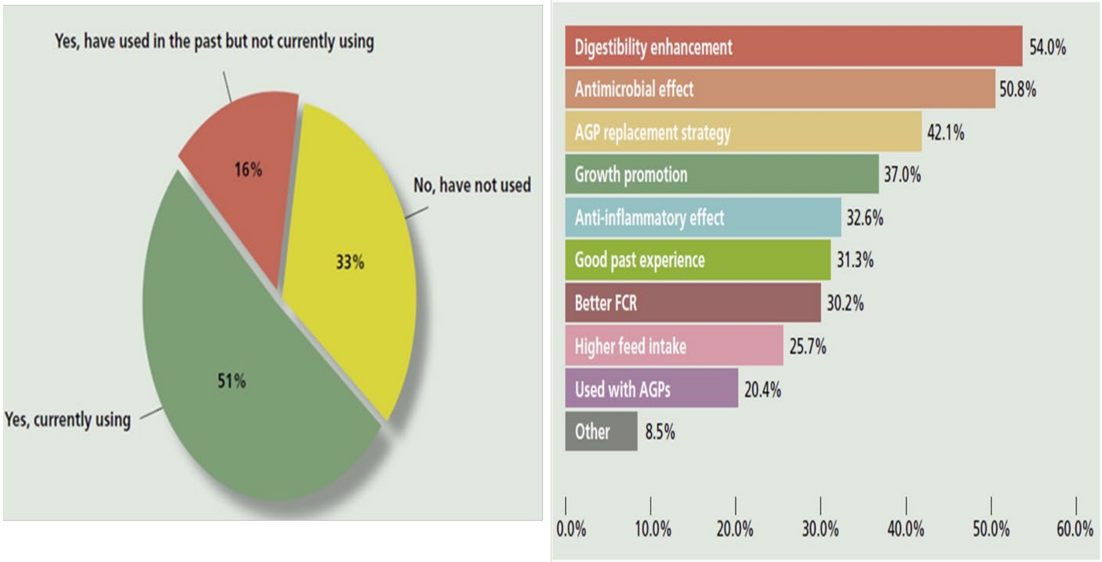


圖 3. 植生素使用者 (左圖) 和使用目的 (右圖)。

Fig. 3. Users (left) and purpose (right) of phytogenics for animals.

本土植生素研發如雨後春筍般產生。中研院楊文欽團隊研發腸道調節的植生素等 8 項植生素產品，用於雞、豬、牛和水產動物 (楊 2021)。以腸穩健 (EUBIO-Base) 為例，腸穩健是一項市場首見植生素配方，由巨埠公司製造，中化製藥銷售 (中化製藥股份有限公司 2021)，目前廣泛用於豬牛等動物，它有多種功能和作用機制如圖 4，主要是腸道菌相調節 (microbiota regulation) ，可增加益生菌、減少病原菌和腸道病變、減少下痢和動物死亡。它也可提升免疫力，動物活存率和生長效能。田間試驗結果顯示腸穩健可完全取代抗生素，減少保育豬下痢 (>90%正常便) 和增加活存率 (100%) 和生長效能。

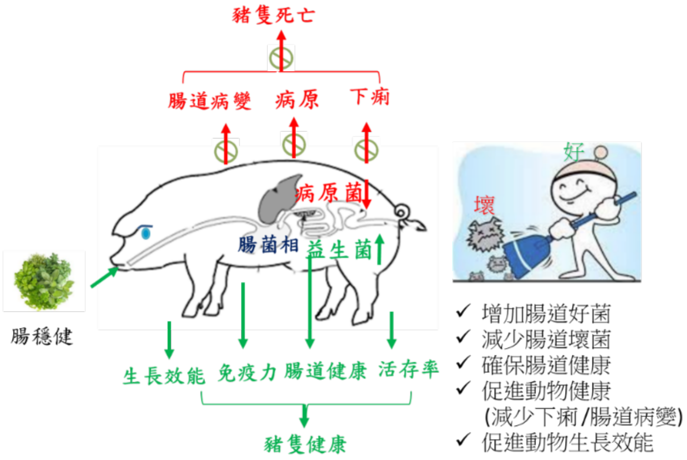
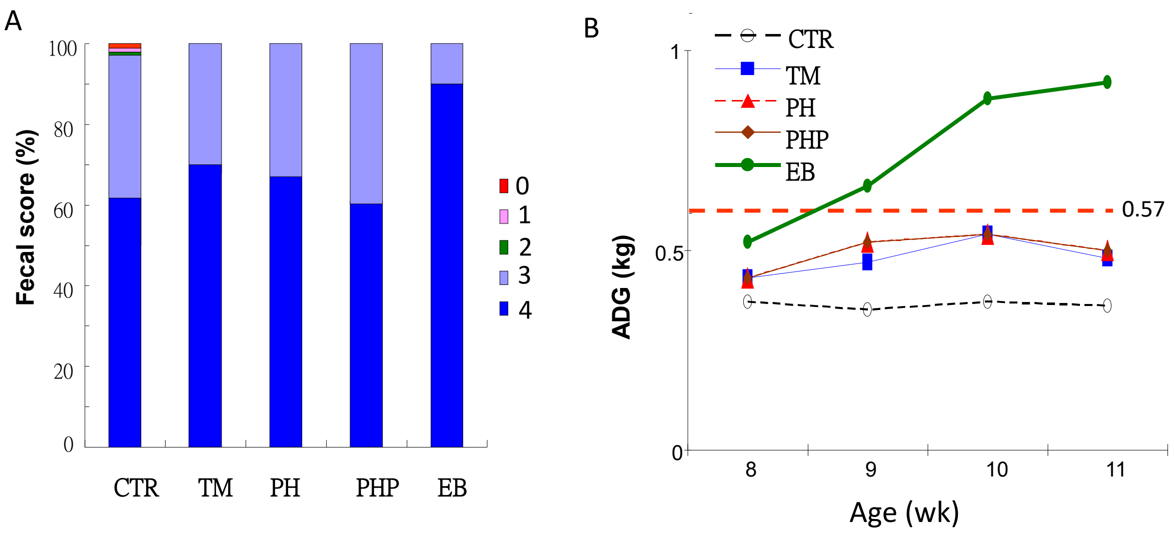


圖 4. 腸穩健作用機制。

Fig. 4. Mechanism of EUBIO-Base.

腸穩健也用於防治豬隻赤痢。它透過增加腸道益生菌和抑制腸道赤痢菌 (圖 5) 。五組豬隻分別餵食空白料和空白料添加泰妙素 (Tiamulin)、Patente Herba (PH)、Patente Herba 加強配方 (PHP) 以及腸穩健 (EB) (Delić *et al.* 2018)，結果顯示控制組 (CTR) 豬隻只有 60%正常便及 40%軟稀便 (內含 5%血便) (CTR，圖 5A)；泰妙素 (TM) 處理組豬隻有 70%正常便及 30%軟稀便 (且無血便) (TM，圖 5A)；Patente Herba (PH) 含百里香，牛至和香菜的精油混和物，其抗赤痢效果和泰妙素相似 (PH，圖 5A)；PHP 處理組 (百里香，牛至和香菜的精油和栗子萃取物) 豬隻有 60%正常便及 40%軟稀便 (且無血便) (PHP，圖 5A)；腸穩健 (EB) 處理組豬隻有 90%正常便及 10%軟稀便 (且無血便) (EB，圖 5A)，且腸穩健 (EB)處理組豬隻也有較好的平均日增重 (average daily gain, ADG)。以上，顯示腸穩健比泰妙素和其他植生素，對赤痢菌有較好的防治效果；另腸穩健可連續使用，不會有抗藥性，且可降低牧場的抗藥細菌，包括大腸桿菌和沙氏桿菌。

中研院團隊研發的腸穩健有優異的效能和詳細新穎的作用機制，正反映台灣植生素研究優勢。這些植生素產品可協助農業和畜牧業的永續經營，也提供無抗養殖的不同選擇。



4 = Normal feces; 3 = soft yellow to gray feces ; 2 = watery yellow feces; 1 = feces with mucus and bloody flecks; 0 = watery feces with large mucus and blood

CTR: blank feed
TM: 10% Tiamulin (1 kg/t)
Patente Herba (PH) : EO blend of *Thymus vulgaris*，*Origanum vulgare* and *Coriandrum sp.* (2kg/t)
PHP: PH + *Castanea sativa* extract (1 kg/t)
EB: EUBIO-Base

圖 5. 腸穩健 (EU)、泰妙素 (TM) 和其他兩項植生素 (PH 和 PHP) 在防止豬赤痢比較(Delić *et al.* 2018)。(A) 糞便指數和 (B) 豬隻日平均增重。

Fig. 5. Anti-Brachyspira efficacy of EUBIO-Base (EB), tiamulin (TM), patente herba (PH) and a mixture of patente herba and *C. sativa* extract (PHP). (A) fecal score; (B) average daily gain (ADG).

結論及展望

每年全球飼料市場有 4300 億美元，其中飼料添加物市場約 300 億美元，功能性植生素配方為無抗養殖下非常好的產品。然而，植生素的功能和機制比化學藥複雜。植生素相容性高，可和不同飼料成分混合，例如飼料昆蟲 (替代蛋白) ，可以促進蛋白消化吸收。植生素也可以和營養補充品或其他抗生素替代物質一起應用於飼料中，例如促進益生菌生長的植生素和益生菌 (probiotic) 形成共生質 (symbiotic)。這些飼料添加物和飼料營養成分 (如昆蟲蛋白) 對我國飼料產業鏈，提供巨大的商機。就植生素配方而言，首重功效，除有效成分與作用機制清楚之外，需考慮其安全性，最好為可食性食物 (無毒性問題)。植物最好有生長強勢與栽培容易的特點，具貨源充足與價格便宜之優勢。若能開發為經濟動物的飼料添加物或動物用藥，除增加農民收入外，更可活化農地，成為農業新藍海作物與產業。也可幫助農業、畜牧業者和生技製藥業者，打造台灣隊，爭取國際市場和替代進口，提升產業競爭力和創造多贏局面。

誌謝

本文係作者等獲得科技部計畫「MOST 109-2321-B-001-013」、「MOST 110-2321-B-001-015」和中研院「AS-KPQ-110-ITAR-09」所產出。作者謹此一併誌謝。

引用文獻

中化製藥股份有限公司。2021。 腸穩健。 Retrieved from http://www.ccpp.com.tw/_tw/01_product/02_detail.aspx?AID=1360

郭恬屷、楊孟庭、楊詠嵐、李懿珊、鐘仁甫、梁佑全、楊文欽。 2021。 植生素科技在畜牧業的研究、應用和優勢。中化藥訊。 83: 1–5。

楊文欽。2020。中研院農生中心聚焦菊科植物萃取物。環球生技月刊。 79: 94–96。

楊文欽。2021。 產業貢獻. Retrieved from http://abrc.sinica.edu.tw:85/wcy/industry.php

楊孟庭、楊文欽。 2016。 藥用植物在家禽球蟲病的研發與應用. 中央研究院週報。 1570: 1–3。

楊孟庭、楊文欽、張力天。2015。 小草也可以立大功。科學發展。 515 (11): 52–56。

Delić, N., V. Drašković, J. Stevanović, B. Savić, N. Lakić, J. Bošnjak-Neumuller, and Z. Stanimirović. 2018. The efficacy of two phytogenic feed additives in the control of swine dysentery. Acta Vet–Beograd*,* 68(2): 178–189. doi: 10.2478/acve-2018-0016

Gadde, U., W. H. Kim, S. T. Oh, and H. S. Lillehoj. 2017. Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry: a review. Anim. Health Res. Rev. 18(1): 26–45. doi:10.1017/S1466252316000207

Hines, R. 2017. Phytogenic Feed Additives Survey Results. In Biomin (Ed.), (pp. 1-14): Biomin.

Muthamilselvan, T., T. F. Kuo, Y. C. Wu, and W. C. Yang. 2016. Herbal Remedies for Coccidiosis Control: A Review of Plants, Compounds, and Anticoccidial Actions. Evid. Based Complementary Altern.

Med. 2016,2657981. doi:10.1155/2016/2657981

Yang, M. T., Y. X. Lin, G. Yang, T. F. Kuo, Y. C. Liang, T. H. Lee, C. L. Chang, and E. C. Yang. 2021. Functional and Mechanistic Studies of Two Anti-coccidial Herbs, Bidens pilosa and Artemisia indica. Planta Med. in press

Yang, W., Y. Tien, C. Chung, Y. Chen, W. Chiou, S. Hsu, and C. L. T. Chang. 2015. Effect of Bidens pilosa on infection and drug resistance of Eimeria in chickens. Res. Vet. Sci. 98: 74–81. doi: 10.1016/j.rvsc.2014.11.002.

Yang, W. C., C. Y. Yang, Y. C. Liang, C. W. Yang, W. Q. Li, C. Y. Chung, M. T. Yang, T. T. Kuo, C. F. Lin, C. L. Liang, and C. L. T. Chang. 2019. Anti-coccidial properties and mechanisms of an edible herb, Bidens pilosa, and its active compounds for coccidiosis. Sci. Rep. 9, 2896. https://doi.org/10.1038/s41598-019-39194-2.

表 1. 抗球蟲植物和其作用。

Table 1. Anticoccidial plants and their modes of action.

SN	Plant	Plant preparation	*Eimeria* species[a]	Mode of action[b]
1	*Artemsia annua/A. sieberi/A. argyi/A. asiatica/A. afa*	Petroleum ether/decoction/acetone extract	Et	OC↓, BD↓, LS↓, M↓, FC↑
2	*Dichroa febrifuga*	Chloroform extract	Et	WG↑, OC↓, BD↓, LS↓, M↓
3	*Sophora flavescens*	Decoction	Et	WG↑, OC↓, BD↓, LS↓, M↓
4	*Sinomenium acutum*	Decoction	Et	WG↑, OC↓, BD↓, LS↓, M↓
5	*Quisqualis indica*	Decoction	Et	WG↑, M↓
6	*Pulsatilla koreana*	Decoction	Et	WG↑, LS↓
7	*Ulmus macrocarpa*	Decoction	Et	LS↓
8	*Gleditsia japonica*	Decoction	Et	LS↓
9, 10	*Melia azedarach/M. azadirachta*	Decoction/Fresh juice	Et/mixed species	WG↑, LS↓/OC↓
11	*Piper nigrum and Urtica dioica*	Ethanolic extract	Mixed species	OC↓
12	*Lepidium sativum*	Ethanolic extract	Et	OC↓, LS↓, M ↓, WG↑
13	*Foeniculum vulgare*	Ground leave powder	Et	OC↓, LS↓, M ↓, WG↑, BD↓
14	*Morinda lucida*	Ground leave powder	Mixed species	WG↑, OC↓
15	*Commiphora swynnertonii*	Ethanolic resinous extract	Oocysts	OC↓, M ↓, WG↑
16, 17	*Moringa Oleifera* *M. stenopetala*	Acetone leave extract Ground leave powder	Mixed species Et	WG↑, OC↓ OC↓, LS↓, WG↑

18	*Origanum* spp. (oregano)	Essential oil	Mixed species	OC↓, LS↓, M ↓, WG↑
19	*Laurus nobilis* (bay leave)	Essential oil	Mixed species	OC↓, LS↓, M ↓, WG↑
20	*Lavandula stoechas* (lavander)	Essential oil	Mixed species	OC↓, LS↓, M ↓, WG↑
21	*Musa paradisiaca* (banana leave)	Methanol extract	Et	OC↓, PCV↑
22	*Solanum nigram*	Decoction	Et	WG↑, FC↑
23	*Mentha arvensis*	Decoction	Et	WG↑, FC↑
24	*Mangifera indica* (mango)	Decoction	Et	WG↑, FC↑
25	*Tulbaghia violacea*	Acetone extract	Et	OC↓, LS↓, FC↑
26	*Vitis vinifera* (grape)	Acetone extract	Et	OC↓, LS↓, FC↑
27	*Carica papaya / Vernonia amygdalina*	Fresh juice	Et	WG↑, OC↓, BD↓, M↓
28, 29	*Galla rhois*	Ground powder	Et	OC↓, LS↓, M ↓, WG↑
30, 31, 32	*Q. infectoria, R.chinensis, T. chebula*	Decoction	Et, Em, Ea	OC↓, LS↓, M ↓
33	*Bidens pilosa*	Decoction	Et, mixed species	WG↑, OC↓, BD↓, LS↓, M↓

[a] *Eimeria* species: Et, *E. tenella*, Ea: *E. acervulina*, and Ema: *E. maxima*.

[b] Oocyst count (OC), Body weight gain (BG), Gut lesion (LS), Mortality (M), Bloody diarrhea (BD), Feed consumption (FC) and Packed cell volume (PCV).

Development and Application of Functional Phytogenics in Feed Industry

Greta Yang[1], Tien-Fen Kuo[1], Ren-Fu Chung[1], Yi-Shan Lee[1], Chuan-Ju Lin[1], Wen-Yuh Lin[1], Yu-Chuan Liang[1], and Wen-Chin Yang[1,2,3*]

[1]Agricultural Biotechnology Research Center, Academia Sinica, Taiwan, ROC.

[2]Herbal Medicine division, Academia Sinica, Taiwan, ROC.

[3]Translational Medicine, Academia Sinica, Taiwan, ROC.

Abstract

Phytogenics are composed of a single plant compound or a mixture of plant compounds. They can be used to prevent and treat animal diseases or improve animal health, growth efficiency or reproductive efficiency. They can be developed into animal medicine or feed additives for use in animals or their feed and drinking water. Phytogenics are currently used in 5% of animal feeds. They are valued at 1 billion US dollars and, thus, there is huge room for growth of their market worldwide. This article reviews and discusses the current status, industrial potential, and research and application of phytogenics, including the types and characteristics of phytogenics in the current market, efficacy, and mechanism of the phytogenics. The con and pro of phytogenics in animal feed industry are emphasized and discussed in this presentation.

Key words: Phyotgenics, Feed additives, Alternatives to antibiotics, Antibiotic-free farming, Animal health.

*Corresponding author.
E-mail: wcyang@gate.sinica.edu.tw